

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vardenafil Actavis, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Vardenafil Actavis, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 mg: Üks tablett sisaldab 10 mg vardenafiili (vesinikkloriidina).

20 mg: Üks tablett sisaldab 20 mg vardenafiili (vesinikkloriidina).

INN. *Vardenafilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg: Helekollased ümmargused 7 mm tabletid, mille ühel küljel on märgistus „A721“.

20 mg: Helekollased ümmargused 8,5 mm tabletid, mille ühel küljel on märgistus „A723“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi täiskasvanud meestel. Ereksioonihäirete all mõistetakse võimetust saavutada või säilitada piisavat suguti kõvastumist seksuaalvahekorra rahuldavaks läbiviimiseks.

Vardenafiili toimimiseks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### Kasutamine täiskasvanud meestel

Soovitav annus on 10 mg, mis tuleb vajadusel sisse võtta 25...60 minutit enne seksuaaltegevust. Sõltuvalt toimest ja taluvusest võib annust suurendada 20 mg-ni või vähendada 5 mg-ni. Maksimaalne soovitatav annus on 20 mg. Maksimaalne soovitatav manustamissagedus on üks kord ööpäevas. Vardenafil Actavis't võib manustada koos söögiga või ilma. Toime algus võib edasi lükkuda, kui ravimit manustatakse koos rasvarikka toiduga (vt lõik 5.2).

##### Patsientide erirühmad

###### Eakad (≥65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Siiski tuleb lähtuvalt individuaalsest taluvusest hoolikalt kaaluda annuse suurendamist maksimaalse annuseni 20 mg (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

###### Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' A-B) patsientidel tuleb algannusena kaaluda 5 mg manustamist. Sõltuvalt efektiivsusest ja taluvusest võib annust järgnevalt suurendada. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' B) patsientidel on maksimaalne soovitatav annus 10 mg (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel on algannus 5 mg. Sõltuvalt efektiivsusest ja taluvusest võib annust suurendada 10 mg ja 20 mg-ni.

### *Lapsed*

Vardenafil Actavis ei ole näidustatud alla 18-aastastele isikutele. Puudub asjakohane näidustus

Vardenafil Actavis'e kasutamiseks lastel.

### *Kasutamine patsientidel, kes kasutavad teisi ravimeid*

#### *Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega*

Kasutamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, ei tohi vardenafiili annus ületada 5 mg (vt lõik 4.5).

### Manustamisviis

Suukaudne.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Vastunäidustatud on vardenafiili manustamine koos nitraatide või lämmastikoksiidi doonoritega (nt amüülnitrit) mis tahes kujul (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Vardenafil Actavis on vastunäidustatud patsientidele, kes on kaotanud nägemise ühest silmast mittearteriitiilise eesmise isheemilise nägemisnärviga neuropaatia (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION) tõttu sõltumata sellest, kas see episood oli või ei olnud seotud eelneva fosfodiesteraasi 5 (PDE5) inhibiitori kasutamisega (vt lõik 4.4).

Erektsioonihäirete raviks mõeldud ravimeid ei tohi üldjuhul kasutada meestel, kellel ei ole soovitatav olla seksuaalselt aktiivne (nt rasked südameveresoonkonna haigused, nagu ebastabiilne stenokardia või raske südamepuudulikkuse [NYHA III või IV]).

Vardenafiili ohutust ei ole uuritud järgmiste haigustega patsientide alarühmal, mistõttu on neile ravimi kasutamine vastunäidustatud kuni täiendava informatsiooni selgumiseni:

- raske maksapuudulikkus (Child-Pugh' C);
- dialüüsi vajav lõppstaadiumis neeruhaigus;
- hüpotensioon (vererõhk <90/50 mmHg);
- anamneesis hiljuti põetud insult või müokardiinfarkt (viimase 6 kuu jooksul);
- ebastabiilne stenokardia ja teadaolevad pärilikud silma võrkkesta degeneratiivsed haigused, nagu pigmentoosne retiniit.

Vardenafiili kasutamine koos CYP3A4 tugevate inhibiitorite ketokonasooli ja itrakonasooliga (suukaudne ravimvorm) on vastunäidustatud üle 75-aastastele meestele.

Vastunäidustatud on vardenafiili kasutamine koos HIV-proteaasi inhibiitoritega, nagu ritonaviir ja indinaviir, kuna need on CYP3A4 väga tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.5).

PDE5 inhibiitorite (sh vardenafiili) ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite (nt riotsiguaat) kooskasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Enne farmakoloogilise ravi määramist tuleb erektsioonihäire diagnoosimiseks ja võimalike põhjuste kindlakstegemiseks võtta anamnees ja teostada arstlik läbivaatus.

Enne erektsioonihäirete ravi alustamist peab arst hindama patsiendi südameveresoonkonna seisundit, kuna seksuaalse aktiivsusega on seotud teatav risk südamele (vt lõik 4.3). Vardenafiilil on veresooni laiendav toime, mille tulemuseks on vähene ja mööduv vererõhu langus (vt lõik 5.1). Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsiooniga (nt aordistenoos ja idiopaatiline hüpertroofiline subaortaalne stenoos) patsiendid võivad olla tundlikud vasodilataatorite, sh 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorite toime suhtes.

Erektsioonihäirete raviks kasutatavaid ravimeid peavad ettevaatusega kasutama patsiendid, kellel esineb peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie tõbi) või kes põevad haigusi, mis võivad luua eelsoodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgimüeloom või leukeemia).

Vardenafil Actavis'e õhukese polümeerikattega tablettide ja vardenafiili suus dispergeeruvate tablettide või teiste erektsioonihäirete ravimite kooskasutamise ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Seetõttu ei ole nende kombineerimine soovitatav.

Eakatel ( $\geq 65$ -aastased) patsientidel võib maksimaalne annus 20 mg olla halvemini talutav (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

#### *Kasutamine koos alfablokaatoritega*

Alfablokaatorite ja vardenafiili samaaegne kasutamine võib mõnedel patsientidel põhjustada sümptomaatilise hüpotensiooni teket, kuna mõlemad ravimid on vasodilataatorid. Samaaegset ravi vardenafiiliga tohib alustada vaid juhul, kui patsient on alfablokaator-ravil stabiliseeritud. Alfablokaator-ravil stabiliseeritud patsientidel tuleb vardenafiili kasutamist alustada väikseima soovitatud algannusega 5 mg õhukese polümeerikattega tablettidega. Vardenafiili võib igal ajal manustada koos tamsulosiini või alfusosiiniga. Teiste alfablokaatorite ja vardenafiili samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda ravimite manustamist erinevatel aegadel (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel, kes juba kasutavad vardenafiili optimaalset annust, tuleb alfablokaator-ravi alustada väikseima annusega. Alfablokaatori annuse järkjärguline suurendamine vardenafiili kasutataval patsientidel võib olla seotud vererõhu edasise langusega.

#### *Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega*

Vältida tuleb vardenafiili samaaegset kasutamist koos CYP3A4 tugevate inhibiitorite itrakonasooli ja ketokonasooliga (suukaudne ravimvorm), kuna nende ravimite kombineerimise tagajärjeks on vardenafiili väga kõrge kontsentratsioon plasmas (vt lõigud 4.5 ja 4.3).

Vardenafiili annuse kohandamine võib vajalikuks osutuda juhul, kui samaaegselt kasutatakse CYP3A4 mõõdukaid inhibiitoreid, nagu erütromütsiin ja klaritromütsiin (vt lõigud 4.5 ja 4.2).

Greibi või greibimahla samaaegsel kasutamisel on oodata vardenafiili plasmakontsentratsiooni suurenemist. Sellist kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.5).

#### *Mõju QTc-intervallile*

Vardenafiili ühekordsed suukaudsed annused 10 mg ja 80 mg on põhjustanud QTc-intervalli pikendamist keskmiselt vastavalt 8 millisekundi ja 10 millisekundi võrra. Vardenafiili ühekordsete 10 mg annuste manustamisel koos 400 mg gatifloksatsiiniga (toimeaine, millel on võrreldav toime QT-intervallile) ilmnes QTc-intervalli täiendav pikendamine 4 millisekundi võrra mõlema toimeaine eraldi manustamisega võrreldes. Nende QT-intervalli muutuste kliiniline mõju on teadmata (vt lõik 5.1).

Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada ning seda ei saa üle kanda kõigile patsientidele igasugustes tingimustes, kuna see sõltub individuaalsetest riskifaktoritest ja tundlikkusest, mis võivad teatud patsiendil mis tahes ajahetkel esineda. QTc-intervalli pikendavate ravimite, sh vardenafiili kasutamist tuleb võimalusel vältida vastavate riskifaktoritega patsientidel, milleks on näiteks hüpokaleemia, kaasasündinud QT-intervalli pikendamine, antiarütmikumide (IA klass, nt kinidiin, prokaiinamiid, või III klass, nt amiodaroon, sotalool) samaaegne kasutamine.

### *Mõju nägemisele*

Vardenafil Actavis'e ja teiste PDE5 inhibiitorite kasutamise seoses on kirjeldatud nägemisvälja defekte ja mittearteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvilise neuropaatia (NAION) juhtusid. Patsienti tuleb teavitada, et nägemisvälja defekti järsul tekkimisel tuleb lõpetada Vardenafil Actavis'e võtmine ja pidada kohe nõu arstiga (vt lõik 4.3).

### *Mõju verejooksudele*

*In vitro* uuringud inimese trombotsüütidega näitavad, et vardenafiilil endal ei ole agregatsioonivastast toimet, kuid kõrgetes (terapeutilist taset ületavates) kontsentratsioonides potentseerib see lämmastikoksiidi doonori naatriumnitroprussiidi agregatsioonivastast toimet. Inimestel ei avalda vardenafiil toimet veritsusajale ei üksinda ega kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (vt lõik 4.5). Puuduvad andmed vardenafiili ohutuse kohta selle manustamisel hüübimishäirete või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele. Seetõttu tohib vardenafiili nendele patsientidele manustada ainult pärast hoolikat kasu ja riski hindamist.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimite toime vardenafiilile

#### *In vitro* uuringud

Vardenafiil metaboliseeritakse peamiselt maksa tsütokroom P450 (CYP) isoensüümi 3A4 poolt, teatud määral osalevad ka isoensüümid CYP3A5 ja CYP2C. Seetõttu võivad nende isoensüümide inhibiitorid aeglustada vardenafiili kliirensit.

#### *In vivo* uuringud

HIV-proteaasi inhibiitori indinaviiri (800 mg kolm korda ööpäevas), mis on CYP3A4 tugev inhibiitor, ja vardenafiili (10 mg õhukese polümeerikattega tablett) koosmanustamise tulemusena suurenes vardenafiili kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 16 korda ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) 7 korda. 24 tunni möödudes oli vardenafiili plasmakontsentratsioon langenud ligikaudu 4%-ni maksimaalsest plasmakontsentratsioonist ( $C_{max}$ ).

Vardenafiili ja ritonaviiri (600 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel suurenes vardenafiili  $C_{max}$  13 korda ja  $AUC_{0-24}$  49 korda. Selle koostoime põhjuseks on vardenafiili metabolismi blokeerimine maksas ritonaviiri poolt, mis on CYP3A4 väga tugev inhibiitor ja mis inhibeerib ka CYP2C9. Ritonaviiri toime pikenes oluliselt vardenafiili poolväärtusaeg - 25,7 tunnini (vt lõik 4.3).

CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooli (200 mg) manustamine samaaegselt vardenafiiliga (5 mg) viis vardenafiili AUC 10-kordse ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni 4-kordse suurenemiseni (vt lõik 4.4).

Kuigi spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, võib teiste CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt itrakonasool) samaaegsel kasutamisel oodata vardenafiili plasmakontsentratsiooni väärtsusi, mis on võrreldavad ketokonasooli samaaegsel kasutamisel saadud väärtustega. Vardenafiili ja CYP3A4 tugevate inhibiitorite, nagu itrakonasooli ja ketokonasooli (suukaudne manustamine) samaaegsest kasutamisest tuleb hoiduda (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Üle 75-aastastele meestele on vardenafiili kasutamine koos itrakonasooli või ketokonasooliga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini (500 mg kolm korda ööpäevas) ja vardenafiili (5 mg) koosmanustamise tulemusena suurenes vardenafiili AUC 4 korda ja  $C_{max}$  3 korda. Kuigi spetsiifilist koostoimeuuringut ei ole läbi viidud, on klaritromütsiini samaaegsel manustamisel oodata sarnast toimet vardenafiili AUC ja  $C_{max}$  väärtustele. Kasutamisel koos CYP3A4 mõõduka inhibiitoriga, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, võib vajalikuks osutuda vardenafiili annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) ei mõjutanud tervetel vabatahtlikel vardenafiiliga (20 mg) kooskasutamisel viimase AUC-d ega maksimaalset plasmakontsentratsiooni.

Greibimahl, mis on CYP3A4 sooleseina ainevahetuse nõrk inhibiitor, võib põhjustada vardenafiili plasmakontsentratsiooni mõõdukat suurenemist (vt lõik 4.4).

Vardenafiili (20 mg) farmakokineetika ei muutunud, kui samaaegselt manustati H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorit ranitidiini (150 mg kaks korda ööpäevas), digoksiini, varfariini, glibenklamiidi, alkoholi (keskmine maksimaalne alkoholisaldus veres 73 mg/dl) või antatsiidi (magneesiumhüdroksiid/ alumiiniumhüdroksiid) ühekordseid annuseid.

Kuigi kõigi ravimitega ei ole teostatud spetsiifilisi koostoimeuuringuid, näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et järgnevalt nimetatud ravimid ei mõjuta samaaegsel kasutamisel vardenafiili farmakokineetikat: atsetüülsalitsüülhape, AKE-inhibiitorid, beetablokaatorid, CYP3A4 nõrgad inhibiitorid, diureetikumid ja diabeediravimid (sulfonüüluurea preparaadid ja metformiin).

#### Vardenafiili toime teistele ravimitele

Puuduvad andmed vardenafiili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite (nt teofülliin või dipüridamool) koostoime kohta.

#### *In vivo* uuringud

18 terve meessoost isikuga läbi viidud uuringus ei täheldatud sublingvaalse nitroglütseriini (0,4 mg) vererõhku alandava toime tugevnemist, kui vardenafiili (10 mg) manustati 1...24 tundi enne nitroglütseriini annuse manustamist. Vardenafiili manustamine annuses 20 mg õhukese polümeerikattega tabletina viis sublingvaalse nitroglütseriini (0,4 mg) vererõhku langetava toime tugevnemiseni, kui viimast manustati tervetele keskealistele isikutele 1...4 tundi pärast vardenafiili manustamist. Toimet vererõhule ei täheldatud, kui nitroglütseriini manustati 24 tundi pärast vardenafiili ühekordse 20 mg õhukese polümeerikattega tableti annuse manustamist. Samas puuduvad andmed nitraatide hüpotensiivse toime võimaliku tugevnemise kohta vardenafiili toimel patsientidel, mistõttu on nende koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Nikorandiil on kaaliumikanali aktivaatori ja nitraadi hübriid. Nitraadi sisaldusest tingituna on võimalik tõsine koostoime vardenafiiliga.

Kuna monoterapia alfablokaatoriga võib põhjustada märkimisväärset vererõhu langust (eriti posturaalset hüpotensiooni ja minestust), viidi läbi koostoimeuuringud vardenafiiliga. Kahes tervete normotensiivsete vabatahtlikega läbiviidud koostoimeuuringus on pärast alfablokaatorite tamsulosiini või terasosiini annuse kiiret suurendamist hüpotensiooni (mõnedel juhtudel sümptomaatiline) kirjeldatud märkimisväärset arvul uuringus osalejatest, kes kasutasid samaaegselt vardenafiili. Terasosiiniga ravitud patsientidel esines hüpotensiooni sagedamini vardenafiili ja terasosiini koosmanustamisel kui siis, kui nende ravimite manustamise vaheline intervall oli 6 tundi.

Stabiilses annuses tamsulosiini, terasosiini või alfusosiini ravi saavatel eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga patsientidel on vardenafiiliga läbiviidud koostoimeuuringutes saadud järgmised tulemused:

- Kui vardenafiili (õhukese polümeerikattega tabletid) manustati annuses 5, 10 või 20 mg stabiilse tamsulosiinravi foonil, ei täheldatud sümptomaatilist vererõhu langust, kuigi kolmel tamsulosiiniga ravitud patsiendil 21-st tekkis seistes mõõdetud süstoolse vererõhu mõõdu langus alla 85 mmHg.
- Kui vardenafiili (õhukese polümeerikattega tabletid) annuses 5 mg manustati samaaegselt 5 või 10 mg terasosiiniga, tekkis sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon ühel patsiendil 21-st. Hüpotensiooni ei täheldatud juhul, kui 5 mg vardenafiili ja terasosiini manustamise vahe oli 6 tundi.
- Kui vardenafiili (õhukese polümeerikattega tabletid) manustati annuses 5 või 10 mg stabiilse alfusosiinravi foonil, ei täheldatud platseeboga võrreldes sümptomaatilist vererõhu langust.

Seetõttu tohib samaaegset ravi alustada ainult juhul, kui patsient on alfablokaator-ravil stabiliseeritud. Alfablokaator-ravil stabiliseeritud patsientidel tuleb vardenafiili kasutamist alustada väikseima soovitatud algannusega 5 mg. Vardenafil Actavis't võib igal ajal manustada koos tamsulosiini või

alfusosiiniga. Teiste alfablokaatorite ja vardenafiili samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda ravimite manustamist erinevatel aegadel (vt lõik 4.4).

Olulisi koostoimeid ei ilmnenud CYP2C9 poolt metaboliseeritava varfariini (25 mg) või digoksiini (0,375 mg) samaaegsel manustamisel vardenafiiliga (20 mg õhukese polümeerikattega tabletid). Vardenafiili (20 mg) samaaegne manustamine ei mõjutanud glibenklamiidi (3,5 mg) suhtelist biosaadavust. Spetsiifilises uuringus, kus hüpertensiivsed patsiendid manustasid samaaegselt vardenafiili (20 mg) ja pikendatud toimeajaga nifedipiini (30 mg või 60 mg), täheldati lamavas asendis mõõdetud süstoolse vererõhu täiendavat langust 6 mmHg võrra ja lamavas asendis mõõdetud diastoolse vererõhu langust 5 mmHg võrra, millega kaasnes südame löögisageduse kiirenemine 4 löögi võrra minutis.

Vardenafiili (20 mg õhukese polümeerikattega tabletid) ja alkoholi (keskmine maksimaalne alkoholisisaldus veres 73 mg/dl) kooskasutamisel ei põhjustanud vardenafiil alkoholi toime tugevnemist vererõhule ja südame löögisagedusele ning ei muutunud ka vardenafiili farmakokineetika.

Vardenafiil (10 mg) ei potentserinud atsetüülsalitsüülhappe (2 x 81 mg) poolt põhjustatud veritsusaja pikenemist.

#### Riotsiguaat

Prekliinilistest uuringutest ilmnes, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga toimus täiendav süsteemse vererõhu langus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonis selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite (sh vardenafiil) ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Vardenafil Actavis ei ole näidustatud kasutamiseks naistele. Rasedatel ei ole vardenafiili uuringuid läbi viidud. Andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Kuna vardenafiili kliinilistes uuringutes on teatatud peeringlusest ja nägemishäiretest, peavad patsiendid enne autojuhtimist või masinate käsitlemist teadma, kuidas nad Vardenafil Actavis'ele reageerivad.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Vardenafil Actavis' e õhukese polümeerikattega tablettide või 10 mg suus dispergeeruvate tablettidega läbiviidud kliinilistes uuringutes teada antud kõrvaltoimed olid üldiselt mööduvad ja kerge kuni mõõduka raskusega. Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis esines  $\geq 10\%$  patsientidest, oli peavalu.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA esinemissageduse konventsioonile: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b> (≥1/10)	<b>Sage</b> (≥1/100 kuni <1/10)	<b>Aeg-ajalt</b> (≥1/1000 kuni <1/100)	<b>Harv</b> (≥1/10 000 kuni <1/1000)	<b>Teadmata</b> (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>				Konjunktiviit	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Allergiline turse ja angioödeem	Allergiline reaktsioon	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			Unehäired	Ärevus	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Pearinglus	Unisus Paresteesia ja düsesteesia	Minestus Krambihoog Amneesia	
<b>Silma kahjustused</b>			Nägemishäire Okulaarne hüperemia Värvitaju häired Silmavalu ja ebamugavustunne silmades Fotofoobia	Silmasisese rõhu tõus Suurenenud pisaravool	Mittearteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärvi neuropaatia Nägemisvälja defektid
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Tinnitus Peapööritus		Järsku tekkiv kurtus
<b>Südame häired</b>			Südamepekslemine Tahhükardia	Müokardiinfarkt Ventrikulaarne tahhüarütmia Stenokardia	
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Näopunetus		Hüpotensioon Hüpertensioon	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Ninakinnisus	Hingeldus Ninaurgete kinnisus	Ninaverejooks	
<b>Seedetrakti häired</b>		Düspepsia	Mao-söögitoru reflukshaigus Gastriit Seedetrakti- ja kõhuvalu Kõhulahtisus Oksendamine Iiveldus Suukuivus		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine	

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b> (≥1/10)	<b>Sage</b> (≥1/100 kuni <1/10)	<b>Aeg-ajalt</b> (≥1/1000 kuni <1/100)	<b>Harv</b> (≥1/10 000 kuni <1/1000)	<b>Teadmata</b> (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Erüteem Lööve	Valgustundlikkusreaktsioon	
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>			Seljavalu Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine Müalgia Lihastoonuse ja krampide esinemise suurenemine		
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>					Hematuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			Tugevam erektsioon	Priapism	Peenise hemorraagia Hematospermia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			Halb enesetunne	Valu rindkeres	

Kliinilistes uuringutes ja spontaansetes turuletulekujärgsetes andmetes kõigi PDE5 inhibiitorite, sh vardenafiili kasutamise kohta on teada antud peenise hemorraagiast, hematospermiast ja hematuuriast.

Vardenafil Actavis 20 mg õhukese polümeerikattega tablettide annuse kasutamisel esines eakatel (≥65-aastased) patsientidel sagedamini peavalusid (16,2% versus 11,8%) ja pearinglust (3,7% versus 0,7%) kui noorematel patsientidel (<65-aastased). Üldiselt on kõrvaltoimete (eriti pearinglus) esinemissagedus olnud pisut suurem hüpertensiooniga patsientidel.

#### Teise selle rühma ravimi turuletulekujärgsed teated

##### *Vaskulaarsed häired*

Raskeid kardiovaskulaarseid reaktsioone, sealhulgas ajuverevalumi, äkksurma, transitoorse isheemiahoogu, ebastabiilse stenokardia ja ventrikulaarse arütmia teket on kirjeldatud turuletulekujärgselt ajalises seoses teise selle grupi ravimi kasutamisega.

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Ühekordse annuse uuringutes vabatahtlikel olid annused kuni 80 mg vardenafiili (õhukese polümeerikattega tabletid) (80 mg kaasa arvatud) ööpäevas talutavad ilma, et oleks avaldunud tõsiseid kõrvaltoimeid.



Vardenafiili manustamisel suuremates annustes ja sagedamini (40 mg õhukese polümeerikattega tabletid kaks korda ööpäevas), kui näeb ette soovitatav annustamisskeem, on kirjeldatud raske seljavalu juhtusid. See ei olnud seotud toksilise toimega lihastele või närvisüsteemile.

Üleannustamise korral tuleb vastavalt vajadusele rakendada sümptomaatilisi toetavaid ravimeetmeid. Dialüüs ei kiirenda ravimi kliirensit, kuna vardenafiil on suures osas seondunud plasmavalkudega ega eritu olulisel määral uriiniga.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, erektsioonihäirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: G04BE09.

Vardenafiil on suukaudne ravim erektsioonivõime parandamiseks erektsioonihäiretega meestel. Loomulikul viisil, st koos seksuaalse stimulatsiooniga taastab vardenafiil häirunud erektsioonivõime, suurendades vere juurdevoolu peenisesse.

Peenise erektsioon on hemodünaamiline protsess. Seksuaalse stimulatsiooni ajal vabaneb lämmastikoksiid. See aktiveerib ensüümi guanülaatsüklaasi, mille tulemuseks on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) taseme tõus kavernooskehas. See omakorda kutsub esile silelihaste lõdvestuse ja võimaldab vere suuremat sissevoolu peenisesse. cGMP taset reguleerib selle sünteesi kiirus guanülaatsüklaasi vahendusel ja lagunemise kiirus cGMP-d hüdrolüüsivate fosfodiesterasaaside (PDE) vahendusel.

Vardenafiil on tugev ja selektiivne cGMP-spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesterasaasi (PDE5) inhibiitor, mis on tähtsaim PDE inimese kavernooskehas. Vardenafiil suurendab tõhusalt endogeense lämmastikoksiidi toimet kavernooskehas, pärssides PDE5. Kui lämmastikoksiid vabaneb vastuseks seksuaalsele stimulatsioonile, viib PDE5 inhibeerimine vardenafiili toimel cGMP taseme tõusuni kavernooskehas. Seetõttu on vardenafiili kasuliku terapeutilise toime saavutamiseks vajalik seksuaalne stimulatsioon.

*In vitro* uuringud on näidanud, et vardenafiil pärssib PDE5 tugevamalt kui teisi teadaolevaid fosfodiesterase (>15 korda enam kui PDE6, >130 korda enam kui PDE1, >300 korda enam kui PDE11 ja >1000 korda enam kui PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 ja PDE10).

Peenise pletüsmograafia (RigiScan) uuringus tagas 20 mg vardenafiili suguühteks piisava erektsiooni (60% rigiidsus RigiScan'i järgi) mõnedel meestel juba 15 minutit pärast manustamist. Katseisikute üldine reageerimine vardenafiilile muutus platseeboga võrreldes statistiliselt oluliseks 25 minutit pärast manustamist.

Vardenafiil põhjustab vähest ja mööduvat vererõhu langust, mis enamikul juhtudel ei väljendu kliiniliselt. Lamavas asendis mõõdetud süstoolse vererõhu keskmine maksimaalne langus pärast 20 mg ja 40 mg vardenafiili manustamist oli -6,9 mmHg 20 mg toimel ja -4,3 mmHg 40 mg toimel võrreldes platseeboga. Need toimed on kooskõlas PDE5-inhibiitorite veresooni laiendava toimega ning on arvatavasti tingitud cGMP taseme tõusust veresoonte silelihasrakkudes. Tervetel vabatahtlikel meestel ei ilmnenud vardenafiili kuni 40 mg suukaudsete annuste ühekordse või korduva manustamise tulemusena kliiniliselt olulisi muutusi EKG-s.

59 terve mehega läbi viidud ühekordse annuse topeltpimedas, ristuva ülesehitusega randomiseeritud uuringus võrreldi vardenafiili (10 mg ja 80 mg), sildenafili (50 mg ja 400 mg) ja platseebo toimet QT-intervallile. Moksifloksatsiini (400 mg) kasutati uuringus aktiivse kontrollravimina. Toimet QT-intervallile mõõdeti üks tund pärast manustamist (vardenafiili keskmine  $t_{max}$ ). Uuringu esmane eesmärk oli välja lülitada vardenafiili ühekordse 80 mg suukaudse annuse suurem kui 10-millisekundiline toime (st demonstreerida toime puudumist) QTc-intervallile platseeboga

võrreldes, mida mõõdeti Fridericia korrektsioonivalemi ( $QTcF=QT/RR^{1/3}$ ) muutuse järgi algväärtusest 1 tunni möödumisel ravimi manustamisest. Vardenafiili puhul saadud tulemused näitasid 1 tund pärast manustamist QTc-intervalli pikenemist (Fridericia) 8 millisekundi (90% CI: 6...9) ja 10 msec (90% CI: 8...11) ning QTci pikenemist 4 millisekundi (90% CI: 3...6) ja 6 millisekundi (90% CI: 4...7) võrra vastavalt 10 mg ja 80 mg annuse puhul platseeboga võrreldes.  $t_{max}$  ajal jäi uuringu puhul kehtestatud piiridest välja ainult vardenafiili 80 mg annusest tingitud QTcF keskmine muutus (keskmine muutus 10 millisekundit, 90% CI: 8...11). Individuaalseid korrektsioonivalemeid kasutades jäid kõik väärtused kehtestatud piiridesse.

44 terve vabatahtlikuga läbi viidud eraldi turuletulekujärgses uuringus manustati vardenafiili 10 mg või sildenafili 50 mg ühekordseid annuseid koos 400 mg gatifloksatsiiniga, ravimiga, millel on võrreldav toime QT-intervallile. Nii vardenafiili kui sildenafili puhul ilmnes QTc-intervalli pikenemine 4 millisekundit (vardeafiil) ja 5 millisekundit (sildenafil) võrra, võrreldes mõlema ravimi eraldi manustamisega. Nende QT-intervalli muutuste tegelik kliiniline mõju on teadmata.

Lisainfo vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettidega läbiviidud kliiniliste uuringute kohta  
Vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide efektiivsust ja ohutust demonstreeriti eraldi kahes uuringus suure arvu uuritavatega, kelle hulka kuulus ka 701 randomiseeritud erektsioonihäirega patsienti, keda raviti kuni 12 nädalat. Patsientide jaotamine fikseeritud alarühmadesse toimus järgmiselt: eakad patsiendid (51%), suhkurtõvega patsiendid (29%), düslipideemiaga patsiendid (39%) ja hüpertensiooniga patsiendid (40%).

Vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettidega läbiviidud kahest uuringust saadud koondandmete põhjal olid IIEF-EF-i määramispiirkonna skoorid võrdluses platseeboga märkimisväärselt suuremad vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide kasutamisel.

Kliinilistes uuringutes teada antud kõikidest suguuhte katsetest olid 71% edukad, võrreldes 44%-ga kõikidest suguuhte katsetest platseeborühmas. Need tulemused kajastusid ka alarühmades, kus teatatud kõikidest suguuhte katsetest olid edukad suguuhted eakatel patsientidel (65%), anamneesis suhkurtõvega patsientidel (63%), anamneesis düslipideemiaga patsientidel (66%) ja hüpertensiooniga patsientidel (70%).

Ligikaudu 63% kõikidest teatatud suguuhte katsetest vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide kasutajate seas olid edukad erektsiooni säilitamise osas; platseeboga kontrollitud suguuhte katsetes oli see näitaja 26%. Fikseeritud alarühmades olid kõikidest teatatud katsetest vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide kasutajate seas erektsiooni säilitamise osas edukad: 57% (eakad patsiendid), 56% (anamneesis suhkurtõvega patsiendid), 59% (anamneesis düslipideemiaga patsiendid) ja 60% (anamneesis hüpertensiooniga patsiendid).

#### Lisainfo kliinilistest uuringutest

Kliinilistes uuringutes manustati vardenafiili enam kui 17 000 erektsioonihäirega mehele vanuses 18...89 aastat, kellest paljudel esines mitmeid kaasnevaid haigusi. Enam kui 2500 patsienti on vardenafiili kasutanud kuus kuud või kauem. Nendest 900 on ravi saanud aasta või kauem.

Esindatud olid järgmised patsientide grupid: eakad (22%), hüpertensiooni (35%), diabeedi (29%), südame isheemiatõve ja teiste kardiovaskulaarsete haiguste (7%), kroonilise kopsuhaiguse (5%), hüperlipideemia (22%) ja depressiooniga (5%) patsiendid ning radikaalse prostataktoomia läbinud patsiendid (9%). Kliinilistes uuringutes ei olnud esindatud järgmised grupid: eakad (>75 eluaasta, 2,4%) ja teatud kardiovaskulaarsete haigustega patsiendid (vt lõik 4.3). Kliinilisi uuringuid ei ole teostatud patsientidega, kellel esineb kesknärvisüsteemi haigus (v.a seljaajukahjustus), raske neeru- või maksapuudulikkus, kes on läbi teinud vaagnapiirkonna operatsiooni (v.a närve säästev prostataktoomia) või trauma või kiiritusravi ning kellel esineb madal libiido või peenise anatoomiline deformatsioon.

Kesksetes uuringutes viis ravi vardenafiiliga (õhukese polümeerikattega tabletid) erektsioonivõime paranemiseni platseeboga võrreldes. Vähesest hulgast patsientidest, kes olid vahekorras kuni

4...5 tundi pärast ravimi manustamist, saavutas ja säilitas erektsiooni suurem arv patsiente kui platseebo puhul.

Fikseeritud annuse uuringutes (õhukese polümeerikattega tabletid) suurel arvul erektsioonihäiretega meestel saavutas kolmekuulise uuringuperioodi jooksul eduka erektsiooni 68% (5 mg), 76% (10 mg) ja 80% (20 mg) patsientidest võrreldes 49%-ga platseebo puhul. Ereksiooni säilitamise võime nende erektsioonihäiretega meeste seas oli 53% (5 mg), 63% (10 mg) ja 65% (20 mg) võrreldes 29%-ga platseebot saanutel.

Suuremate efektiivsusuuringute ühendatud andmete põhjal oli vardenafiili toimel eduka erektsiooni saavutanud patsientide osakaal järgmine: psühhogeenne erektsioonihäire (77...87%), kombineeritud erektsioonihäire (69...83%), orgaaniline erektsioonihäire (64...75%), eakad (52...75%), südame isheemiatõbi (70...73%), hüperlipideemia (62...73%), krooniline kopsuhaigus (74...78%), depressioon (59...69%) ja samaaegset antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid (62...73%).

Diabeediga patsientidel teostatud kliinilises uuringus parandas vardenafiil annustes 10 mg ja 20 mg platseeboga võrreldes oluliselt erektsioonivõimet, edukaks vahekorraks piisava erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet ning peenise rigiidsust. Ereksiooni saavutamise ja säilitamise võimet täheldati 61% ja 49% patsientidest, kes said 10 mg, ning 64% ja 54% patsientidest, kes said 20 mg vardenafiili võrreldes 36% ja 23%-ga platseebot saanud patsientidest. Patsiendid said ravi kolme kuu jooksul.

Kliinilises uuringus, kus osalesid prostatektoomia läbi teinud patsiendid, parandas vardenafiil annustes 10 mg ja 20 mg platseeboga võrreldes oluliselt erektsioonivõimet, edukaks vahekorraks piisava erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet ning peenise rigiidsust. Ereksiooni saavutamise ja säilitamise võimet täheldati 47% ja 37% patsientidest, kes said 10 mg, ning 48% ja 34% patsientidest, kes said 20 mg vardenafiili võrreldes 22% ja 10%-ga platseebot saanud patsientidest. Patsiendid said ravi kolme kuu jooksul.

Erinevate annuste kliinilises uuringus, kus osalesid seljaajukahjustusega patsiendid, parandas vardenafiil platseeboga võrreldes oluliselt erektsioonivõimet, edukaks vahekorraks piisava erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet ning peenise rigiidsust. Patsientide arv, kelle taastus normaalne IIEF (*International Index for Erectile Function*) skoor (>26), oli 53% vardenafiili grupis võrreldes 9%-ga platseebogrupis. Kliiniliselt ja statistiliselt olulist ( $p<0,001$ ) erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet täheldati 76% ja 59% vardenafiili grupi ning 41% ja 22% platseebogrupi patsientidest, kes said ravi kolme kuu jooksul.

Vardenafiili ohutus ja efektiivsus püsis pikaajaliste uuringute vältel.

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäirete ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Bioekvivalentsuse uuringud on näidanud, et vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvad tabletid ei ole bioekvivalentsed vardenafiili 10 mg õhukese polümeerikattega tablettidega, mistõttu suus dispergeeruvaid vorme ei tohi kasutada vardenafiili 10 mg õhukese polümeerikattega tablettide ekvivalendina.

### Imendumine

Õhukese polümeerikattega tablettides olev vardenafiil imendub kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub mõnedel meestel juba 15 minutit pärast ravimi suukaudset manustamist. Siiski 90% juhtudest saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 30...120 minuti (keskmiselt 60 minuti) jooksul pärast ravimi suukaudset manustamist tühja kõhuga. Keskmine absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel on 15%. Pärast vardenafiili suukaudset manustamist

suurenevad AUC ja  $C_{\max}$  peaaegu proportsionaalselt annusega (soovitatud annusevahemikus 5...20 mg).

Kui vardenafiili õhukese polümeerikattega tablette manustatakse koos rasvarikka toiduga (toidu rasvasisaldus 57%), väheneb imendumise kiirus: keskmine  $t_{\max}$  pikeneb 1 tunni võrra ja  $C_{\max}$  väheneb keskmiselt 20%. Vardenafiili AUC ei muutu. Kui toidu rasvasisaldus on 30%, ei ole vardenafiili imendumise kiirus ja imendunud kogus ( $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$  ja AUC) erinevad tühja kõhuga manustamisest.

Vardenafiil imendub kiiresti pärast vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide ilma veeta manustamist. Keskmine aeg  $C_{\max}$ -ini jõudmiseks oli vahemikus 45...90 minutit ning oli sarnane või pisut aeglasem (8...45 minuti võrra) võrreldes õhukese polümeerikattega tablettidega. Vardenafiili keskmine AUC suurenes võrreldes õhukese polümeerikattega tablettidega 21...29% võrra (keskealised ja eakad erektsioonihäirega patsiendid) või 44% võrra (noored terved uuritavad) 10 mg suus dispergeeruvate tablettide kasutamisel. Seda põhjustas ravimi väikese koguse suukaudne imendumine suuõõnes. Suus dispergeeruvate tablettide ja õhukese polümeerikattega tablettide keskmises  $C_{\max}$ -s ei esinenud püsivat erinevust.

Uuritavatel, kes võtsid vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette suure rasvasisaldusega toidukorra ajal, ei ilmnenud toimet vardenafiili AUC-le ega  $t_{\max}$ -le, samas kui vardenafiili  $C_{\max}$  vähenes söögiga võtmisel 35% võrra. Nende tulemuste alusel võib vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette võtta kas koos toiduga või eraldi.

Kui vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette võetakse veega, väheneb AUC 29% võrra,  $C_{\max}$  jääb muutumatuks ja keskmine  $t_{\max}$  lüheneb 60 minuti võrra võrreldes ravimi manustamisega ilma veeta. Vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette tuleb võtta ilma vedelikuta.

#### Jaotumine

Vardenafiili keskmine jaotusruumala tasakaaluolekus on 208 l, mis näitab jaotumist kudedesse.

Vardenafiil ja selle ringlev põhimetaboliit (M1) on suurel määral seondunud plasmavalkudega (ligikaudu 95% vardenafiili või M1 puhul). Nii vardenafiili kui M1 puhul ei sõltu valkudega seondumine ravimi üldkontsentratsioonist.

Tervetel katseisikutel oli 90 minutit pärast vardenafiili manustamist ravimi sisaldus ejakulaadis 0,00012% manustatud annusest.

#### Biotransformatsioon

Õhukese polümeerikattega tablettides olevat vardenafiili metaboliseerib peamiselt maksa tsütokroom P450 (CYP) isoensüüm 3A4, teatud määral ka isoensüümid CYP3A5 ja CYP2C.

Inimestel tekib üks ringlev põhimetaboliit (M1) vardenafiili desettüülimisel ja läbib täiendava metabolismi eliminatsiooni poolväärtusajaga plasmas ligikaudu 4 tundi. Osa M1-st on süsteemses ringes glükuroniidi kujul. Metaboliidil M1 on vardenafiiliga sarnane selektiivsus fosfodiesterasidite suhtes ja selle toime 5. tüüpi fosfodiesterasiditele *in vitro* on ligikaudu 28% vardenafiiliga võrreldes, andes osakaaluks ravimi toimes ligikaudu 7%.

Vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette saavatel patsientidel oli vardenafiili keskmine lõplik poolväärtusaeg vahemikus 4...6 tundi. Metaboliidi M1 eliminatsiooni poolväärtusaeg on vahemikus 3...5 tundi, sarnaselt lähteravimile.

#### Eritumine

Vardenafiili kogukliirens on 56 l/h, mis annab terminaalseks poolväärtusajaks ligikaudu 4...5 tundi. Pärast suukaudset manustamist eritub vardenafiil metaboliitide kujul peamiselt roojaga (ligikaudu 91...95% manustatud annusest) ja väiksemal määral uriiniga (ligikaudu 2...6% manustatud annusest).

## Farmakokineetika erinevatel patsiendigruppidel

### *Eakad*

Tervetel vabatahtlikel eakatel (65-aastased ja vanemad) vähenes vardenafiili kliirens võrreldes tervete nooremate vabatahtlikega (18...45-aastased). Eakatel oli keskmiselt 52% kõrgem AUC ja 34% kõrgem  $C_{max}$  kui noorematel meestel, kes võtsid vardenafiili õhukese polümeerikattega tablette (vt lõik 4.2).

Vardenafiili AUC ja  $C_{max}$  suurenesid eakatel patsientidel (65-aastased ja vanemad), kes võtsid vardenafiili suus dispergeeruvaid tablette, vastavalt 31...39% võrra ja 16...21% võrra võrreldes 45-aastaste ja nooremate patsientidega. Vardenafiili akumulatsioonist plasmasse ei tuvastatud 45-aastastel ja noorematel ega 65-aastastel ja vanematel patsientidel pärast vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide üks kord ööpäevas manustamist kümne päeva jooksul.

### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) vabatahtlikel oli vardenafiili farmakokineetika sarnane normaalse neerufunktsiooniga kontrollisikutega. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) vabatahtlikel oli keskmine AUC suurenenud 21% ja keskmine  $C_{max}$  vähenenud 23% võrreldes vabatahtlikega, kellel neerukahjustust ei esinenud. Kreatiniini kliirensi ning vardenafiili AUC ja  $C_{max}$  vahel statistiliselt olulist seost ei täheldatud (vt lõik 4.2). Dialüüsi vajavatel patsientidel ei ole vardenafiili farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.3).

### *Maksakahjustus*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' A ja B) patsientidel vähenes vardenafiili kliirens proportsionaalselt maksakahjustuse astmega. Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' A) patsientidel suurenesid keskmine AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 17% ja 22% tervete kontrollisikutega võrreldes. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' B) patsientidel suurenesid keskmine AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 160% ja 133% võrra tervete kontrollisikutega võrreldes (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' C) patsientidel ei ole vardenafiili farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Polüvinüülalkohol (E1203)  
Titaandioksiid (E171)  
Talk (E553b)  
Makrogool/PEG 3350 (E1521)  
Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1) tüüp A  
Kollane raudoksiid (E172)  
Naatriumvesinikkarbonaat (E500 (ii))  
Punane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/Aclar/alumiiniumfooliumblistrid karbis: 2, 4, 8, 12, 20, 24, 36 või 48 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Vardenafil Actavis, 10 mg: 950817  
Vardenafil Actavis, 20 mg: 950917

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuni 2020